

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук заведующего отделением гемодиализа ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, главного научного сотрудника лаборатории патофизиологии критических состояний НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР Заслуженного врача Российской Федерации Хорошилова Сергея Евгеньевича на диссертацию Маркиной Марины Михайловны на тему «Факторы риска развития анемии на ранних стадиях хронической болезни почек», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.29 – нефрология

Актуальность темы диссертации

Анемия является одним из наиболее важных и опасных патологических компонентов хронической болезни почек (ХБП). Выявленная частота её проявлений при ХБП, в том числе на ранних стадиях, составляет не менее 10-20%. Постоянное снижение гемоглобина (вплоть до критического уровня) продолжается до развития терминальной почечной недостаточности. Доказано определяющее неблагоприятное влияние анемии на прогноз заболевания в целом, и в частности на развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Актуальность представленной диссертационной работы определяется потребностью в научных разработках, направленных на уточнение цитокин-опосредованных механизмов нарушения эритропоэза при ХБП с целью предотвращения развития анемии. Установлена связь анемии у больных на ранней стадии ХБП с нозологической принадлежностью. К цитокин-опосредованным нарушениям эритропоэза с развитием анемии хронических заболеваний (АХЗ) может приводить гломерулонефрит (ГН) – первичный, и вторичный - при системных заболеваниях (СКВ, АНЦА-ассоциированный васкулит). В связи с этим встает вопрос о выявлении маркеров АХЗ, ее вклада в прогрессирование ХБП и развитие ССО. В качестве новых патогенетических маркеров АХЗ автором изучены:

сывороточный уровень гепсидина - отрицательный регулятора обмена железа, вырабатываемого печенью, а также интерферон- γ и морфогенетический белок Клото. Исследований о связи его сывороточной концентрации (s-Klotho) с уровнем гемоглобина практически нет.

Таким образом, диссертационная работа М.М. Маркиной, посвященная изучению влияния АХЗ на прогрессирование ХБП и на сердечно-сосудистый риск у больных первичным и вторичным хроническим гломерулонефритом, представляется актуальной и своевременной.

Новизна исследования и полученных результатов диссертации

Автором впервые проведено комплексное изучение циркулирующей формы белка Клото (s-Klotho) и воспалительных цитокинов – гепсидина и интерферона γ , у больных ХБП на ранних стадиях течения с учетом нозологической формы.

Было показано, что сывороточные показатели гепсидина, интерферона γ и s-Klotho являются ранними маркерами АХЗ при ХБП; их изменения начинаются уже с 1-2 стадий ХБП. При этом повышение уровня интерферона γ , гепсидина >25 нг/мл и снижение Klotho в сыворотке крови опережает снижение сывороточной концентрации железа и % насыщения железом ($\leq 20\%$) по мере прогрессирования почечной дисфункции. Автором обнаружена связь тяжести анемии со снижением сывороточной концентрации белка Klotho, степенью повышения АД у больных с АГ, выраженностью ремоделирования левого желудочка сердца.

Результаты, полученные в диссертации, убедительно показывают, что у больных ХБП 1-2 стадий с АХЗ ранняя коррекция дефицита железа, используемого для эритропоэза, (по показаниям сывороточного железа, TSAT) с помощью внутривенного введения экзогенного железа (венофер), создает условия для увеличения продукции нефрокардиопротективного фактора – белка s-Klotho, который хотя и не является общепризнанным

фактором нефропротекции, способствует обратному развитию эксцентрической формы гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), то есть на самом деле оказывает нефропротективный эффект.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Научная значимость исследования М.М. Маркиной обусловлена доказательством целесообразности практического использования сывороточных уровней гепсидина, интерферона γ и растворимой формы белка Клото (s-Klotho) в качестве ранних диагностических маркеров анемии хронических заболеваний у больных ХБП. Это положение, безусловно, необходимо подкрепить в дальнейших исследованиях, перспективу которых открывает настоящая диссертационная работа.

Значимость работы М.М.Маркиной для клинической практики определяется тем, что автору удалось показать связь между снижением уровня гемоглобина < 120 г/л у этой категории больных со снижением продукции нефрокардиопротективного белка s-Klotho, усилением систолического артериального давления и тенденцией к формированию эксцентрической формы ГЛЖ. В связи с этим в алгоритм обследования больных с ХБП целесообразно включать определение растворимой формы белка Клото (s-Klotho) при наличии анемии хронических заболеваний с целью оценки прогноза заболевания и риска сердечно-сосудистых осложнений. Автором также показана возможность восстановления дефицита железа, доступного для эритропоэза, (повышение уровня сывороточного железа, насыщения трансферрина железом) у больных АХЗ уже после 2-3 внутривенных инфузий препаратов железа, с полным его восстановлением через 3-4 недели инфузий, что определяет тактику коррекции железа у пациентов с ранними стадиями ХБП и анемией хронических заболеваний.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Достоверность всех научных предположений, выводов и рекомендаций диссертационного исследования Маркиной М.М. обусловлена достаточным числом наблюдений и грамотной оценкой полученных результатов с использованием современных статистических методов. Не вызывает сомнения обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, предложенных диссертантом. Полученные результаты исследования имеют существенное теоретическое и практическое значение. Диссертационная работа выполнена на современном методическом уровне. Автором изучены и обобщены результаты исследований отечественных и зарубежных ученых, касающихся роли воспалительных цитокинов/медиаторов в развитии анемии хронических заболеваний, ее влияния на прогрессирование ХБП. Задачи, поставленные автором, соответствуют цели исследования и последовательно решаются диссертантом. Для подтверждения теоретических положений автором проведены многоплановые исследования, включающие применение как методов иммуноферментного анализа, так и проведение общеизвестных клинических исследований с последующей квалифицированной статистической обработкой результатов. Диссертант грамотно использует методы математической статистики, соответствующие характеру фактического материала и поставленным целям и задачам исследования.

Основные положения, выносимые на защиту, сформулированы четко. Результаты исследования Маркиной М.М. теоретически достаточно аргументированы и заслуживают внимания с позиций обоснованности выводов и рекомендаций, носящих практический характер и апробированных в работе клиники ревматологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева. Три печатные работы, опубликованные в рецензируемых ВАК журналах и автореферат полностью отражают содержание диссертации.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа Маркиной М.М. выполнена по специальности «нефрология» и в полной мере соответствует этой дисциплине.

Диссертация изложена по классической схеме на 133 страницах текста, и состоит из введения, трех глав, включающих обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных наблюдений, клинические наблюдения, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 87 источников, из них 22 отечественных. Работа наглядно иллюстрирована 27 таблицами и 18 рисунками, а также 3 клиническими наблюдениями.

В первой главе представлен подробный обзор отечественных и зарубежных публикаций по теме диссертационной работы, отражающих современные представления о патогенезе, клинических проявлениях, современных методах диагностики и лечения анемии хронических заболеваний. Подавляющее количество приведённых в библиографии работ опубликованы в течение прошедших 5-ти лет.

Вторая глава посвящена описанию примененных методов исследования и статистической обработки данных. Критерии включения сформулированы четко, что позволило сформировать качественную информационную базу. Дана подробная сравнительная характеристика поражения почек и системы крови у больных ХБП 1-2 стадий с анемией хронических заболеваний и без неё. Использованные методы анализа адекватны поставленным задачам и позволили получить достоверные результаты.

В третьей главе представлены результаты исследования, полученные на достаточном клиническом материале. Изложены результаты исследования сывороточных уровней воспалительных цитокинов – гепсидина и интерферона- γ , s-Klotho, выявлены достоверные связи s-Klotho со степенью снижения уровня гемоглобина у больных ХБП 1-2 стадий с анемией

хронических заболеваний, а также сывороточного уровня гепсидина с уровнем TSAT. С помощью регрессионной логистической модели автором доказано, что среди факторов развития анемии наибольшее прогностическое значение имеет гепсидин, из чего следует необходимость продолжения или усиления иммуносупрессивной терапии, подавляющей его продукцию печенью. Наиболее сильные связи с сердечно-сосудистыми осложнениями, в частности с ИММЛЖ, имели анемия и s-Klotho.

В главе «Обсуждение» анализируются результаты исследования в их сопоставлении с данными отечественной и мировой литературы. Сделан акцент на практическом применении полученных данных и намечены направления дальнейших исследований.

Выводы и практические рекомендации конкретны, логично вытекают из существа изложенного материала, основаны на результатах, полученных в ходе исследования и статистического анализа данных. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам.

В целом характеризуя оппонируемую диссертацию Маркиной М.М. следует отметить продуманную методологию научного поиска, оценки полученных результатов и доказательств сделанных выводов. Работа грамотно оформлена, написана в хорошем профессиональном и литературном стиле, легко читается и наглядно иллюстрирована. Содержание диссертации свидетельствует о знании автором предмета исследования и высокой профессиональной подготовке.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение

Диссертация Маркиной Марины Михайловны «Факторы риска развития анемии на ранних стадиях хронической болезни почек» является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи - определение механизмов нарушения эритропоэза при развитии АХЗ у больных первичными и вторичными формами ХГН с 1-2 стадиями ХБП для улучшения методов ее лечения и

профилактики сердечно-сосудистых осложнений, что имеет существенное значение для нефрологии.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Маркиной М.М. на тему *Факторы риска развития анемии на ранних стадиях хронической болезни почек* соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно пп. 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), а её автор Маркина Марина Михайловна безусловно достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.29 - нефрология.

16 апреля 2019 года

Заведующий отделением гемодиализа,
ФГБУ «Главный военный клинический
госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России,
Главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии
критических состояний НИИ общей реаниматологии им. В.А.
Неговского ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии (г.Москва),
Заслуженный врач Российской Федерации
доктор медицинских наук
(шифр 14.01.20 – анестезиология и реаниматология)

Хорошилов С.Е.

Адрес: 105094, г. Москва, Госпитальная площадь, дом 3.

Телефон: 8 (499) 263-55-55*5370

Эл. почта: gvkg@mil.ru

Подпись доктора медицинских наук Хорошилова С.Е. подтверждаю



Начальник отдела кадров
ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь
имени акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России

Ф.Я. Гольдшмидт

23.04.2019